Münster i/W. 1934. No 224 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

Über den Einfluß der Antipyretica auf den Kohlehydratstoffwechsel.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Herbert Schreiber
aus Rheine i. W.

1934

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Referent: Dr. med. et phil. W. Haarmann.
Korreferent. Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.
Dekan: Prof. Dr. med. P. Esch.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

Ueber den Einfluß der Antipyretica auf den Kohlehydratstoffwechsel.

Die Frage der Stoffwechselwirkung der Antipyretica ist oft bearbeitet worden. Dem Chinin schrieb man insofern eine Sonderstellung zu, als man annahm, daß es direkt den Gewebsstoffwechsel herabsetzt und dadurch die Wärmebildung hemmt.

Die Wirkungsweise der übrigen Antipyretica erklärte man sich durch direkte Einwirkung auf das Wärme-Regulationszentrum. Diese Anschauung hat sich in der Folge — besonders durch Versuche aus dem hiesigen Institut — nicht mehr aufrecht erhalten lassen, indem der Nachweis erbracht wurde, daß alle Antipyretica neben ihrer zentralen Wirkung auch den Gewebsstoffwechsel direkt beeinflussen.

P. Weiße[1]) untersuchte den Einfluß der Antipyretica auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe und fand mit ansteigenden Konzentrationen der Stoffe im allgemeinen eine Hemmung der Dehydrasen. Das trifft jedoch bei einzelnen Antipyretika nicht für alle Dehydrierungen zu, da gelegentlich auch starke Steigerungen zur Beobachtung kommen. In höheren Konzentrationen wirken alle Antipyretica hemmend.

Die Konzentrationen der Fiebermittel, bei denen bereits starke Einwirkungen auf die Vorgänge nachweisbar sind, liegen bei Verdünnungen, wie sie bei den therapeutischen Darreichungen bei gleichmäßiger Verteilung im Organismus sich errechnen lassen.

Die Untersuchung der biologischen Oxydationen war Gegenstand einer Arbeit von P. Mandewirth[2]). Er machte die bemerkenswerte Feststellung, daß grundsätzliche Unterschiede in der Wirkungsweise der Antipyretica auf den Sauerstoffverbrauch nicht bestehen. Alle Antipyretica setzen den Sauerstoff herab, hemmen mithin direkt die Wärmebildung an den Stoffwechselstätten.

---

[1]) P. Weiße, Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

[2]) P. Mandewirth, Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

Die Arbeiten älterer Untersucher können hier nicht berücksichtigt werden, weil die angewandten Antipyretica-Konzentrationen sehr hoch gewählt waren und somit zur Deutung der pharmakologischen Wirkung nicht herangezogen werden können.

Die Einwirkung der Antipyretica auf den Blutzuckergehalt ist des öfteren bearbeitet worden.

So konnte F. Högler[3]) die Angaben von W. Falta[4]) bestätigen, ebenso die von H. Chiari[5]) und H. Riegler, nach denen das Pyramidon beim Kaninchen in großen Dosen eine Hyperglykämie hervorruft, in geringen Gaben dagegen den Blutzucker senkt. Die Veränderungen des Blutzuckergehaltes werden auf eine Beeinflussung des Zuckerzentrums zurückgeführt.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Versuche, die anaeroben Spaltungsvorgänge der Kohlehydrate unter der Wirkung der Antipyretica zu prüfen.

Die Versuche wurden nach der von Haarmann ausgearbeiteten Methodik durchgeführt. Alle Einzelheiten können deswegen übergangen werden. Zur Untersuchung kamen:

1. Natrium salicylicum,
2. Antipyrin,
3. Phenacetin,
4. Chininum bihydrochloricum.

Die molaren Konzentrationen der einzelnen Antipyretica in den Versuchsansätzen sind in den Tabellen angegeben.

Versuchsserie 1.

Es soll zunächst untersucht werden, in welcher Weise die Antipyretica auf das Milchsäurebildungsvermögen der Skelettmuskulatur vom Kaninchen einwirken. Die gebildete Milchsäure entstammt den im Gewebe präformierten Kohlehydraten.

Tabelle 1 enthält die Versuchsergebnisse.

Aus dem Versuch ergibt sich, daß die niedrigen Konzentrationen der Antipyretica die Milchsäurebildung anregen und die höheren sie herabsetzen. Die maximal steigernde Konzentration liegt bei $1 \cdot 10^{-5}$ m. Die stärkste Steigerung beobachteten wir in beiden Versuchen durch Phenacetin. Die Milchsäurebildung ist im Versuch 1 um 60 %, im Versuch 2 um 64 % ge-

[3]) F. Högler, Zeitschrift für die gesamte Experiment. Medizin, 84, 14, 50, 1932.

[4]) W. Falta, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. für innere Medizin, 1924.

[5]) H. Chiari, H. Riegler, Archiv für die gesamte experiment. Medizin, 46, 443, 1925.

steigert. Bei einem höheren Antipyreticagehalt von 1 . 10^{-2} m beträgt die Milchsäureausbeute ungefähr die Hälfte des Kontrollversuches.

Tabelle 1.

Kaninchenskelettmuskulatur.

Nr.	Untersuchte Antipyretica	Milchsäure: mg-%						
			Konzentration der Antipyretica: m					
		direkt	0,0	$1 . 10^{-6}$	$1 . 10^{-5}$	$1 . 10^{-4}$	$1 . 10^{-3}$	$1 . 10^{-2}$
1	Na-salicyl.	438	750	819	834	615	573	585
	Antipyrin			810	867	789	756	588
	Phenacetin			729	936	750	720	—
	Chinin			789	867	801	630	543
2	Na-salicyl.	525	666	660	696	623	630	582
	Antipyrin			645	723	686	615	612
	Phenacetin			715	756	662	657	—
	Chinin			665	699	633	626	620

Versuchsserie 2.

In den folgenden Versuchen soll der Abbau des Glykogens zu Milchsäure und reduzierendem Zucker untersucht werden. Als Versuchsmaterial diente die Skelettmuskulatur vom Kaninchen, die bekanntlich von Kohlehydraten besonders leicht das Glykogen und Hexosediphosphat abbaut.

In Tabelle 2 sind die Versuche wiedergegeben, in denen lediglich die aus dem Glykogen gebildete Milchsäure bestimmt wurde, in den Tabellen 3 und 4 die Versuche, in denen neben der gebildeten Milchsäure auch die aus dem Glykogen entstehenden reduzierenden Zucker erfaßt wurden. Die Versuche der Tabelle 2 zeigen übereinstimmend, daß die Milchsäurebildung aus Glykogen nur hin und wieder durch gewisse Konzentrationen gesteigert wird. Im allgemeinen überwiegt die Hemmung der Milchsäurebildung. Auffällig ist, daß eine starke Hemmung der Milchsäurebildung in vielen Fällen bereits in den stärksten Verdünnungen der Antipyretica auftritt. Mit ansteigenden Konzentrationen läßt die Hemmung nach, kann sogar in eine Steige-

Tabelle 2.
Skelettmuskel, Kaninchen. Glykogenzusatz.

Nr.	Untersuchte Antipyretica	Konzentration der Antipyretica: m								
		direkt	Nullversuch	Glykogen						
				Milchsäure: mg-%						
				0,0	$1 . 10^{-7}$	$1 . 10^{-6}$	$1 . 10^{-5}$	$1 . 10^{-4}$	$1 . 10^{-3}$	$1 . 10^{-2}$
1	Na-salicyl.	438	750	1161	—	1200	1164	1095	1038	810
	Antipyrin			„	—	1116	1278	1155	1188	1104
	Phenacetin			„	—	990	1035	1149	969	—
	Chinin			„	—	1254	1134	1113	1152	1230
2	Na-salicyl.	525	666	1494	—	1221	1413	1452	1320	1011
	Antipyrin			„	—	1059	1260	1515	1419	1302
	Phenacetin			„	—	1191	1020	1047	1206	—
	Chinin			„	—	1233	1098	1020	1110	936
3	Na-salicyl.	570	732	1115	980	984	1048	1060	1032	1000
	Antipyrin			„	1100	1072	1072	1040	1086	1104
	Phenacetin			„	1028	1066	1086	1140	1170	—
	Chinin			„	1140	1086	1060	1100	1060	1060
4	Na-salicyl.	432	555	1010	975	1038	1119	1086	1023	876
	Antipyrin				—	825	924	906	972	1059
	Phenacetin				933	993	987	1032	831	—
	Chinin				960	1011	988	981	975	951

rung übergehen. Höhere Konzentrationen wirken dann wieder verschlechternd auf die Milchsäurebildung.

Die Menge der aus dem Glykogen hervorgehenden Zucker ist in erster Linie abhängig von der Geschwindigkeit, mit der aus diesen Zuckern Milchsäure gebildet wird. Geht die Milchsäurebildung sehr schnell vonstatten, dann können sich die reduzierenden Zucker nicht anhäufen. Ist der Uebergang von Zucker in Milchsäure dagegen gestört, dann muß es bei gleichbleibender Glykogenspaltung zu einer Vermehrung dieser Zucker kommen. Die Summe aus Milchsäure und reduzierendem Zucker wird also

Tabelle 3.
Kaninchen. Stärkezusatz.

Versuchsanordnung		Milchsäure: mg-%	Hexose: mg-%	Milchsäurebildung mg-%	Hexosezunahme mg-%	Zunahme v. Milchsäure und Hexose mg-%
Direkter Versuch		432	422	—	—	—
Nullversuch		555	440	—	—	—
Kontrollversuch (Stärke)		1010	730	455	290	745
Na-salicyl.	1.10^{-7} m	975	702	420	262	682
„ „	1.10^{-6} „	1038	684	483	244	727
„ „	1.10^{-5} „	1119	695	564	255	819
„ „	1.10^{-4} „	1086	618	531	178	709
„ „	1.10^{-3} „	1023	672	468	232	700
„ „	1.10^{-2} „	876	648	321	208	629
Antipyrin	1.10^{-7} m	—	636	—	196	—
„	1.10^{-6} „	825	654	270	214	484
„	1.10^{-5} „	924	684	369	244	613
„	1.10^{-4} „	906	648	351	208	559
„	1.10^{-3} „	972	600	417	160	577
„	1.10^{-2} „	1059	595	504	155	659
Phenacetin	1.10^{-7} m	933	690	378	250	628
„	1.10^{-6} „	993	632	438	192	630
„	1.10^{-5} „	987	732	432	292	724
„	1.10^{-4} „	1032	595	477	155	632
„	1.10^{-3} „	831	632	276	192	468
Chinin	1.10^{-7} m	960	660	405	220	625
„	1.10^{-6} „	1011	715	456	275	731
„	1.10^{-5} „	988	760	433	320	753
„	1.10^{-4} „	981	642	426	202	628
„	1.10^{-3} „	975	554	420	114	534
„	1.10^{-2} „	951	530	401	90	591

Tabelle 4.

Skelettmuskel. Stärkezusatz.

Versuchsanordnung		Milchsäure: mg-%	Hexose: mg-%	mg-% Nachbildung von: Milchsäure	Hexose	Milchsäure und Hexose
Direkter Versuch		570	450	—	—	—
Nullversuch		732	316	—	—	—
Kontrollversuch (Stärke)		1115	720	383	404	787
Na-salicyl.	1.10^{-7} m	980	880	248	564	812
„ „	1.10^{-6} „	994	780	262	464	726
„ „	1.10^{-5} „	1048	750	316	434	750
„ „	1.10^{-4} „	1060	726	328	410	738
„ „	1.10^{-3} „	1032	750	300	434	734
„ „	1.10^{-2} „	1000	790	268	474	742
Antipyrin	1.10^{-7} m	1100	640	368	324	692
„	1.10^{-6} „	1072	735	340	419	759
„	1.10^{-5} „	1072	725	340	409	749
„	1.10^{-4} „	1040	695	308	379	687
„	1.10^{-3} „	1086	592	354	276	630
„	1.10^{-2} „	1104	640	372	324	696
Phenacetin	1.10^{-7} m	1028	655	296	339	635
„	1.10^{-6} „	1066	686	334	370	704
„	1.10^{-5} „	1086	718	354	402	756
„	1.10^{-4} „	1140	680	408	364	772
„	1.10^{-3} „	1170	680	438	364	802
Chinin	1.10^{-7} m	1140	670	408	354	762
„	1.10^{-6} „	1086	664	354	348	702
„	1.10^{-5} „	1060	735	328	419	747
„	1.10^{-4} „	1100	750	368	434	802
„	1.10^{-3} „	1060	695	328	379	807
„	1.10^{-2} „	1060	765	328	449	777

in beiden Fällen gleich sein. Ist die Summe kleiner als im Kontrollversuch ohne Zusatz der Gifte, dann muß bereits der Uebergang des Glykogens in Zucker vermindert sein, da die Milchsäure und die reduzierenden Zucker die tieferen Abbaustufen des Glykogens sind.

Aus den Tabellen 4 und 5 geht hervor, daß die Summe aus Milchsäure plus Hexose im allgemeinen unter der Antipyretica-Wirkung nicht erhöht, sondern verringert ist. In einer ganzen Anzahl von Einzelversuchen ist die Summe aus Milchsäure plus Hexose von der gleichen Höhe wie im Kontrollversuch. Ist die Milchsäurebildung vermindert, so sind die reduzierenden Zucker vermehrt und umgekehrt.

Dieser Befund spricht dafür, daß die Glykogenhydrolyse zu Zucker selbst ungestört verläuft. In den Fällen, in denen die Summe niedriger ist, wird der Glykogenabbau herabgesetzt.

Versuchsserie 3.

Für den Abbau der Hexosediphosphorsäure zu Milchsäure durch Skelettmuskulatur gilt das gleiche wie für das Glykogen. Die stärkste Hemmung fällt nicht mit der höchsten Gift-

Tabelle 5.

Skelettmuskel, Kaninchen.

Nr.	Antipyretica Untersuchte	Milchsäure: mg-%							
		direkt	Nullversuch	Hexosediphosphat					
				Konzentration der Antipyretica: m					
				0,0	$1 . 10^{-6}$	$1 . 10^{-5}$	$1 . 10^{-4}$	$1 . 10^{-3}$	$1 . 10^{-2}$
1	Na-salicyl.	438	750	1017	1080	897	804	945	948
	Antipyrin			„	1008	990	1068	1071	978
	Phenacetin			„	1086	1140	897	1041	—
	Chinin			„	960	1080	1122	1146	987
2	Na-salicyl.	525	666	1203	981	1176	1104	906	768
	Antipyrin			„	897	1038	1134	1197	978
	Phenacetin			„	1206	1110	1014	1164	—
	Chinin			„	978	1149	1116	1182	1209

konzentration zusammen, wie aus Tabelle 5 hervorgeht. Die hin und wieder im Versuch 1 zu beobachtende Steigerung ist nicht sehr erheblich, im Versuch 2 fehlt sie ganz.

Versuchsserie 4.

Der Abbau des Glykogens durch Lebergewebe führt bekanntlich zu anderen Endprodukten als durch Muskelgewebe. In der Leber entsteht als Endprodukt Glukose, die als Blutzucker an das Blut abgegeben wird. Im Skelettmuskel und auch in den übrigen Organen dagegen treten Hexosen auf, die nicht mit der Glukose identisch sind und sich auch biologisch anders verhalten.

In Tabelle 6 sind die Versuche wiedergegeben, die den Einfluß der Antipyretica auf die Leberamylase zeigen sollen.

Aus dem Versuch geht einheitlich hervor, daß alle Antipyretica die Glykogenspaltung zu Zucker anregen. Die stärkste Glykosebildung beobachteten wir beim Chinin bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ m, die höchste Konzentration von $1 \cdot 10^{-2}$ m ist verhältnismäßig schwächer wirksam. Beim Phenacetin nimmt die Wirkung mit der Konzentration zu, nur im Versuch 3 erfolgt bei der höchsten Konzentration ein starkes Absinken der Glukosewerte. Beim Antipyrin werden bei mittlerer Konzentration die höchsten Zuckerwerte gefunden, das Gleiche gilt für Natriumsalicylat mit Ausnahme von Versuch 3. Die maximalen Steigerungen sind in allen Fällen recht erheblich, sie betragen bis zu 70 % des Kontrollversuches. Eine Hemmung der Leberamylase findet sich in keinem Falle.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Muskelamylase und die Leberamylase sich in ihrer Giftempfindlichkeit unterscheiden, was weiter nicht verwunderlich ist, da die Abbauwege des Glykogens durch beide Organe über verschiedenartige Zwischenstufen führen.

Versuchsserie 5.

Der Glukoseabbau durch tierisches Gewebe bedarf der Mitwirkung von Phosphat, das zu intermediärer Bildung von Hexosephosphorsäureester herangezogen wird. Das gilt für alle Gewebe mit Ausnahme von Hirn, Lunge, Retina und Tumoren. Im folgenden soll der Einfluß auf die Milchsäurebildung aus Glukose durch den Herzmuskel vom Hund untersucht werden.

Die Versuchsergebnisse sind aus Tabelle 7 zu ersehen.

Bei der höchsten von uns angewandten Konzentration von $1 \cdot 10^{-2}$ m setzen alle Antipyretica die Milchsäurebildung stark

Tabelle 6.

Leber. Glykogenzusatz.

Untersuchte Antipyretica		mg-% Glukose			mg-% Glukose nachbildung			%-Nachbildung gegenüber Kontrollversuch		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		2300	1680	1720	—	—	—	—	—	—
Nullversuch		4351	2606	3560	2051	926	1840	—	—	—
Kontrollversuch		4675	3070	3875	2375	1390	2155	100	100	100
Na-salicyl.	1.10^{-7} m	4600	3200	3860	2300	1520	2140	97	109	99
„ „	1.10^{-6} „	4800	3240	3880	2500	1560	2160	105	112	100
„ „	1.10^{-5} „	4850	3610	3880	2550	1930	2160	107	139	100
„ „	1.10^{-4} „	5520	3560	3940	3220	1880	2220	135	135	103
„ „	1.10^{-3} „	5116	3410	4300	2816	1730	2580	118	125	120
„ „	1.10^{-2} „	5050	3380	4340	2750	1700	2620	115	122	121
Antipyrin	1.10^{-7} m	5460	3040	3920	3160	1360	2200	132	98	102
„	1.10^{-6} „	5574	3500	4600	3274	1820	2880	138	131	133
„	1.10^{-5} „	6150	3560	4750	3850	1880	2830	162	135	131
„	1.10^{-4} „	5390	3590	4240	3090	1910	2520	130	138	117
„	1.10^{-3} „	5320	3410	4010	3020	1730	2290	127	125	106
„	1.10^{-2} „	5210	3200	3940	2910	1520	2220	122	109	103
Phenacetin	1.10^{-7} m	5004	3200	4100	2704	1520	2280	113	109	106
„	1.10^{-6} „	5300	3260	4125	3000	1580	2305	126	114	107
„	1.10^{-5} „	5550	3590	4410	3250	1910	2690	136	138	125
„	1.10^{-4} „	6100	3650	4100	3800	1970	2680	159	142	124
„	1.10^{-3} „	6130	3830	3980	3830	2150	2260	161	155	105
„	1.10^{-2} „	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Chinin	1.10^{-7} m	4700	3080	4040	2400	1400	2320	101	101	107
„	1.10^{-6} „	4775	3240	4160	2475	1560	2440	103	112	113
„	1.10^{-5} „	4810	3260	4300	2510	1580	2580	105	114	120
„	1.10^{-4} „	5004	3590	4780	2704	1910	3060	113	137	142
„	1.10^{-3} „	5240	4040	4990	2940	2360	3270	123	170	151
„	1.10^{-2} „	5075	3680	4470	2775	2000	2750	116	144	127

herab. Weitaus am stärksten wirkt das Chinin, daß die Milchsäurebildung aus Glukose fast vollkommen unterdrückt. Am schwächsten wirkt Antipyrin. Verdünnt man die Antipyretica, dann steigt die Milchsäurebildung stark an und übertrifft in vielen Fällen die Milchsäuremenge des Kontrollversuches ohne Zusatz der Gifte. Bei noch stärkerem Verdünnen sinkt die Milchsäurebildung wieder, besonders im Versuch 2. Verdünnt man noch weiter, dann steigt die Milchsäurebildung aus Glukose wieder an.

Bestimmte Gesetzmäßigkeiten für die einzelnen Stoffe lassen sich nicht aufstellen, da die Herzen verschiedener Tiere individuell stark unterschiedlich reagieren, was am besten bei Betrachtung der Einzelwerte von Tabelle 7 zu erkennen ist.

Versuchsserie 6.

Die Glukoseabbauversuche durch Hirngewebe sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

Am stärksten hemmend wirkt in höheren Konzentrationen das Chinin. Die Hemmung nimmt mit der Konzentration zu. In stärkeren Verdünnungen läßt das Chinin den Zuckerabbau unbeeinflußt. Gelegentlich findet man eine leichte Steigerung. Das Wirkungsbild der übrigen Antipyretica stimmt im allgemeinen überein. Die auftretenden Hemmungen liegen bei mittleren Konzentrationen, Erhöhung und Verminderung der Konzentrationen im Kurvenbild führt zu Steigerungen der Milchsäurebildung, die bei bestimmten Antipyretica-Konzentrationen am größten sind.

Die starken Unterschiede der Milchsäurebildung, wie wir sie im Herzmuskel beobachten, finden wir im Hirngewebe nicht.

Versuchsserie 7.

Während in den bisherigen Versuchen die Milchsäure b i l d u n g untersucht wurde, soll nunmehr der Einfluß der Antipyretica auf das anaerobe V e r s c h w i n d e n der Milchsäure besprochen werden. Bekanntlich nahm man früher allgemein an, daß eine Entgiftung der Milchsäure nur durch Sauerstoff möglich sei, und zwar in der Weise, daß ein Teil der Milchsäure oxydiert, ein anderer zu Kohlehydrat resynthetisiert wird. Nach Versuchen von H a h n[6]) und H a a r m a n n[7]) verfügt der Organismus auch über Mittel und Wege, die Milchsäure unter anaeroben Bedingungen zu entgiften. Dieser anaerobe Milch-

[6]) Hahn u. Haarmann, Zeitschr. für Biologie, 89, 563, 1930.
[7]) W. Haarmann, biochem. Zeitschr., 256, 326, 1932.

Tabelle 7.

Herz, Hund. Glukosezusatz.

Nr.	Untersuchte Antipyretica	Milchsäure: mg-%								
		direkt	Null	Glukose						
				Konzentration der Antipyretica: m						
				0,0	$1 . 10^{-7}$	$1 . 10^{-6}$	$1 . 10^{-5}$	$1 . 10^{-4}$	$1 . 10^{-3}$	$1 . 10^{-2}$
1	Na-salicyl.	242	336	865	—	690	850	726	720	492
	Antipyrin			„	—	950	785	642	690	816
	Phenacetin			„	—	726	745	700	655	—
	Chinin			„	—	522	762	888	486	372
2	Na-salicyl.	280	372	676	—	551	612	630	444	420
	Antipyrin			„	—	462	462	550	545	414
	Phenacetin			„	—	390	677	570	540	—
	Chinin			„	—	372	642	570	540	360
3	Na-salicyl.	264	378	848	996	840	948	864	775	570
	Antipyrin			„	745	840	994	864	990	660
	Phenacetin			„	810	870	850	798	892	—
	Chinin			„	765	930	1110	894	594	450
4	Na-salicyl.	225	362	748	850	845	720	830	710	680
	Antipyrin			„	925	884	710	825	880	655
	Phenacetin			„	886	865	710	635	820	—
	Chinin			„	1036	900	825	796	750	316

säureschwund wird erst dann sichtbar, wenn eine Nachbildung der Milchsäure aus Kohlehydraten durch Monobromazetat verhindert wird. Auch ohne Monobromazetatzusatz läßt sich besonders im Hirngewebe nach Laktatzusatz dieser anoxybiontische Milchsäureschwund zeigen. Da Laktat die Menge der verschwindenden Milchsäure erhöht, wurde in unseren Versuchen Laktat hinzugefügt.

Tabelle 8.

Hirn, Hund. Glukose.

Nr.	Untersuchte Antipyretica	Milchsäure: mg-%								
		Nullversuch	direkt	Glukose						
				Konzentration der Antipyretica: m						
				0,0	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	1.10^{-2}
1	Na-salicyl.	162	153	796	—	787	805	778	706	712
	Antipyrin			„	—	774	765	746	742	730
	Phenacetin			„	—	770	836	855	765	—
	Chinin			„	—	786	735	738	530	530
2	Na-salicyl.	162	150	655	675	860	720	540	842	568
	Antipyrin			„	640	680	524	650	740	617
	Phenacetin			„	630	680	720	555	662	—
	Chinin			„	616	630	720	564	455	364
3	Na-salicyl.	180	224	678	820	760	766	740	740	714
	Antipyrin			„	848	812	684	704	712	768
	Phenacetin			„	640	632	644	560	616	—
	Chinin			„	720	672	568	564	568	448

Die Versuchsergebnisse sind aus Tabelle 9a, 9b und 9c zu ersehen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Antipyretica den Milchsäureschwund stark erhöhen. Das gilt besonders für Lebergewebe. Das Optimum der Wirkung liegt in Versuch 1 bei der stärksten Verdünnung. Die höheren Konzentrationen sind schwächer wirksam.

Versuch 2 ergibt das gleiche Bild mit der Einschränkung, daß die optimale Konzentration hier bei anderer Verdünnung liegt. Das Hirngewebe zeigt ähnliches Verhalten. Auch hier haben die Antipyretica diesen Entgiftungsvorgang angeregt. Im Versuch 3 tritt ein stärkster Schwund in den höheren Verdünnungen auf. Doch gilt das nicht allgemein.

Tabelle 9a.

Monobromacetat.

Versuch 1 und 2: Leber. Versuch 3 und 4: Hirn.

Nr.	Untersuchte Antipyretica	Milchsäure: mg-%								
		direkt	direkt Laktat	Nullversuch	Monobromacetat und Laktat					
					Konzentration der Antipyretica: m					
					0,0	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	1.10^{-2}
1	Na-salicyl.	150	1030	213	945	501	531	556	600	945
	Antipyrin				„	771	678	762	740	735
	Phenacetin				„	633	750	780	828	—
	Chinin				„	882	606	909	927	951
2	Na-salicyl.	132	1077	256	840	650	722	636	528	525
	Antipyrin				„	792	594	630	690	676
	Phenacetin				„	700	745	790	642	—
	Chinin				„	632	720	636	704	765
3	Na-salicyl.	118	1650	180	1221	985	1270	1308	1460	1580
	Antipyrin				„	1410	1390	1410	1468	1570
	Phenacetin				„	895	909	930	1174	—
	Chinin				„	1240	780	620	1350	1640
4	Na-salicyl.	186	2076	150	1778	1626	1570	1390	1282	1342
	Antipyrin				„	1320	1140	1020	1370	1630
	Phenacetin				„	1476	1704	2010	1584	—
	Chinin				„	1248	1102	986	1242	1295

Das Antipyrin läßt weniger Milchsäure verschwinden als der Kontrollversuch.

Natriumsalicylsäure und das Chinin wirken gleichfalls in höheren Konzentrationen verschlechternd.

Im Versuch 4 regen die Antipyretica den Milchsäureschwund an. Die Verbesserung des Milchsäureschwundes ist zumeist sehr

Tabelle 9b.

Monobromacetat.

Nr.	Antipyretica	Anaerober Milchsäureschwund: mg-% Konzentration der Antipyretica: m						Organ
		0,0	$1 . 10^{-6}$	$1 . 10^{-5}$	$1 . 10^{-4}$	$1 . 10^{-3}$	$1 . 10^{-2}$	
1	Na-salicyl.	85	529	501	474	430	85	
	Antipyrin	„	259	352	268	290	295	Leber
	Phenacetin	„	397	280	250	202	—	
	Chinin	„	148	424	121	103	79	
2	Na-salicyl.	234	427	355	441	549	552	
	Antipyrin	„	285	483	447	387	401	Leber
	Phenacetin	„	377	332	377	435	—	
	Chinin	„	445	357	441	373	312	
3	Na-salicyl.	429	665	380	342	190	70	
	Antipyrin	„	240	260	240	182	80	Hirn
	Phenacetin	„	755	741	720	476	—	
	Chinin	„	410	870	1030	300	10	
4	Na-salicyl.	298	450	506	686	794	734	
	Antipyrin	„	756	936	1056	706	446	Hirn
	Phenacetin	„	600	372	66	494	—	
	Chinin	„	828	974	1090	834	781	

erheblich. In einer Reihe von Versuchen betragen die Milchsäurewerte nur 50 % der direkten Werte. Wenn wir annehmen, daß der anaerobe Milchsäureschwund der erste Schritt zum Wiederaufbau der Milchsäure zu Kohlehydraten ist, dann kann man daraus den Schluß ziehen, daß mit der antipyretischen Wirkung die Resynthesefähigkeit des Organismus gesteigert wird.

Tabelle 9c.
Monobromacetat.

Nr.	Antipyretica	Milchsäure: % v. Anfangswert; Konzentration der Antipyretica: m						Organ
		0,0	$1 . 10^{-6}$	$1 . 10^{-5}$	$1 . 10^{-4}$	$1 . 10^{-3}$	$1 . 10^{-2}$	
1	Na-salicyl.	91,5	48,5	51,5	54,9	58,0	91,5	
	Antipyrin	„	75,0	65,6	74,0	71,8	71,2	Leber
	Phenacetin	„	64,3	72,7	71,6	80,3	—	
	Chinin	„	85,5	58,9	88,0	90,0	92,1	
2	Na-salicyl.	78,0	60,5	67,2	59,0	49,0	49,0	
	Antipyrin	„	73,6	55,3	58,6	64,2	63,0	Leber
	Phenacetin	„	65,0	69,4	73,5	59,6	—	
	Chinin	„	58,6	67,0	59,2	65,5	71,0	
3	Na-salicyl.	74,0	59,5	77,0	79,4	88,5	95,6	
	Antipyrin	„	85,5	84,4	85,5	89,0	95,0	Hirn
	Phenacetin	„	54,2	55,2	56,3	71,0	—	
	Chinin	„	75,0	47,2	37,5	82,0	99,5	
4	Na-salicyl.	85,5	78,0	75,5	67,0	61,7	64,6	
	Antipyrin	„	63,5	55,0	49,0	66,0	78,5	Hirn
	Phenacetin	„	71,0	82,0	97,0	76,3	—	
	Chinin	„	60,0	53,0	47,5	60,0	62,5	

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der Hauptvertreter der Antipyretica-Gruppen auf den Kohlehydratstoffwechsel im Gewebe untersucht. Die Milchsäurebildung aus Glykogen und Hexosediphosphat im Skelettmuskel wird gehemmt, die Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber dagegen gesteigert. Der Glukoseabbau durch Herzmuskel ist herabgesetzt, der anaerobe Milchsäureschwund im allgemeinen ganz beträchtlich gesteigert. Das Maximum der Hemmungen liegt oft nicht bei den höchsten Konzentrationen, sondern bei starken Verdünnungen. Bei gewissen Konzentrationen treten hin und wieder Steigerungen des Kohlehydratabbaues ein.

Lebenslauf.

Als Sohn des Reichsbahn-Obersekretärs Rudolf Schreiber zu Osnabrück bin ich am 1. 12. 1890 zu Rheine i. W. geboren. Zuerst besuchte ich 7 Jahre lang die Mittelschule, anschließend die Realschule in Osnabrück, widmete mich dann der Chemie und legte nach dreijährigem Besuch der Oberrealschule in Gummersbach dort die Reifeprüfung Ostern 1914 ab. Im Anschluß daran begann ich, Medizin zu studieren und zwar in Münster, trat 1915 in das Heer ein, legte zwischendurch 1917 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem Kriege setzte ich in Kiel und Düsseldorf mein Medizinstudium fort, mußte es jedoch durch die Folgen eines Unfalles abbrechen. In der Folgezeit betätigte ich mich in der chemischen Industrie, nahm 1932 mein Studium wieder auf und bestand am 25. September 1933 in Münster die ärztliche Prüfung. Seitdem bin ich am Pharmakologischen Institut dortselbst als Medizinalpraktikant tätig.

Münster i. Westf., den 5. Dezember 1933.